

明細書

破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する医薬 技術分野

[0001] 本発明は破骨細胞の分化及び／又は増殖に対して抑制作用を有する茸の加工物を有効成分として含む医薬に関する。また、本発明は、上記の茸の加工物を含む食品に関する。

背景技術

[0002] 日本では2000年には高齢化率が17%を突破し、平均寿命も20年間世界一の高齢化社会を維持している。この急激な高齢化に伴い老化によるさまざまな慢性疾患が急増している。特に高齢者の生活の質を脅かす骨折とその原因となる骨粗鬆症の予防に关心が寄せられている。日本には1000万人の骨粗鬆症患者があり、寝たきり高齢者の20%が骨折を原因とすると言われている。

[0003] 骨粗鬆症は骨の骨量が減少し骨梁がなくなっていく病態を示す疾患である。骨量は、骨を作る骨芽細胞の活性(増殖)と骨を壊す破骨細胞の活性(増殖)とのバランスによってコントロールされている。骨形成と骨吸収とのサイクルは骨のリモデリングと呼ばれる。

[0004] 破骨細胞は造血系の幹細胞に由来し、単球・マクロファージ系の前駆細胞から分化する巨細胞である。破骨細胞は正常な骨組織の発達及びリモデリングに関与しているが、骨粗鬆症における骨量減少、慢性関節リウマチにおける骨関節破壊、及び悪性腫瘍の骨転移などの病態に破骨細胞が重要な役割を果たしていることが知られている(非特許文献1及び2)。

[0005] 進行性の悪性腫瘍はしばしば骨転移をきたし、患者のQOLを損なう。骨転移の初期には、先ず破骨細胞が骨基質の破壊を促進し、そこに悪性腫瘍細胞が生着すると言われている。また、悪性腫瘍の成長に重要な血管新生促進因子と破骨細胞の骨吸収活性との間に強い因果関係があることが示唆されている(非特許文献3、4、5、及び6)。

[0006] これまで、骨粗鬆症治療薬としてはカルシウム製剤、エストロゲン製剤、インフラボン

製剤、カルシトニン製剤、ビスフォスフォネート製剤、活性型ビタミンD製剤、及びビタミンK製剤が使用されている。微生物由來の物質としてリバロマイシン△(特許文献1)、植物由來の物質として大豆やクローバーのイソフラボンやマテヨエキス(特許文献2)が知られている。

特許文献1:特許第1905330号

特許文献2:特開2003-313137号公報

非特許文献1:Woodhouse, E.C., Cancer, 80(8 Suppl), pp.1529-1537, 1997

非特許文献2:Paleolog E.M., J. Rheumatol., 35, pp.917-919, 1996

非特許文献3:Leung D.W., Science, 246, pp.1306-1309, 1989

非特許文献4:Goad D.L., Endocrinology, 137, pp.2262-2268, 1996

非特許文献5:Gerber H.P., Nat. Med., 5, pp.623-628, 1999

非特許文献6:Niiida S., J. Exp. Med., 190, pp.293-298, 1999

非特許文献7:Journal of Bone and Mineral Research, 15, pp.1477-1488, 2000

非特許文献8:Experimental Cell Research, 216, pp.335-342, 1995

非特許文献9:Biochemical Biophysical Research Communications, 264, pp.590-595, 1999

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、骨粗鬆症における骨量減少の抑制や慢性関節リウマチにおける骨関節破壊、あるいは悪性腫瘍の骨転移などの予防及び／又は治療のために有用な医薬又は食品を提供することにある。より具体的には、破骨細胞の分化又は増殖に対して抑制作用を有する物質を有効成分として含む医薬又は食品を提供することが本発明の課題である。さらに、破骨細胞の分化又は増殖に対して抑制作用を有する物質であって、安全性の高い物質を提供することも本発明の課題であり、上記物質を大量に、かつ安価に提供することも本発明のさらに別の課題である。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、安全性の高い物質を大量かつ安価に入手すべく、長い食習慣を有する食材としての苺に着目した。そして、上記の課題を解決すべく観察研究を行なっ

た結果、茸粉碎物、茸抽出物などの茸の加工物が破骨細胞の分化又は増殖を抑制する作用を有することを見出した。そして、上記の茸の加工物が骨粗鬆症における骨量減少の抑制、慢性関節リウマチにおける骨関節破壊、又は悪性腫瘍の骨転移などの破骨細胞の分化又は増殖が関与する疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として優れた作用を有していること、及び上記の茸の加工物を含む食品が上記疾患の予防及び／又は治療のための健康食品として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

- [0009] すなわち、本発明により、破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する医薬であって、茸の加工物を有効成分として含む医薬が提供される。また、本発明により、破骨細胞の分化及び／又は増殖が関与する疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、茸の加工物を有効成分として含む医薬が提供される。
- [0010] 上記発明の好ましい態様によれば、茸が茶樹茸、松茸、及び平茸からなる群から選ばれる上記の医薬、及び茸の加工物が茸抽出物又は茸粉碎物である上記の医薬が提供される。また、破骨細胞の分化及び／又は増殖が関与する疾患が、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、及び悪性腫瘍からなる群から選ばれる疾患である上記の医薬、及び骨粗鬆症における骨量減少の抑制、慢性関節リウマチにおける骨関節破壊、又は悪性腫瘍の骨転移の予防及び／又は治療のために用いる上記の医薬も好ましい態様として提供される。
- [0011] 別の観点からは、上記の医薬の製造のための茸の加工物の使用、及びヒトを含む哺乳類動物の体内において破骨細胞の分化及び／又は増殖を阻害する方法であって、茸の加工物を該動物に投与する工程を含む方法、破骨細胞の分化及び／又は増殖が関与する疾患の予防及び／又は治療方法であって、茸の加工物をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。
- [0012] さらに別の観点からは、破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する食品であって、茸の加工物を有効成分として含む食品が本発明により提供される。上記発明の好ましい態様によれば、茸が茶樹茸、松茸、及び平茸からなる群から選ばれる上記の食品、及び茸の加工物が茸抽出物又は茸粉碎物である上記の食品が提供される。また、さらに好ましい態様として、飲食品の形態の上記食品も本発明に

より提供される。

さらに好ましい態様によれば、茸の加工物を含有する破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する食品であって、破骨細胞の分化及び／又は増殖の阻害のために用いられるものである旨の表示を付した食品、茸の加工物を含有する破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する食品であって、骨粗鬆症を予防するために用いられるものである旨の表示を付した食品が提供される。これらの食品の好ましい態様によれば、飲食品の形態の上記食品、茸が茶樹茸、松茸、及び平茸からなる群から選ばれる上記の食品、及び茸の加工物が茸抽出物又は茸粉粹物である上記の食品が提供される。

発明の効果

[0013] 本発明の医薬は、破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有しており、破骨細胞の分化及び／又は増殖が関与する疾患(例えば、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、又は悪性腫瘍など)の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。上記の医薬は、特に骨粗鬆症における骨量減少の抑制、慢性関節リウマチにおける骨関節破壊、又は悪性腫瘍の骨転移の予防及び／又は治療のために用いることができる。

また、本発明の食品は、上破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有しており、例えば骨粗鬆症における骨量減少の抑制、慢性関節リウマチにおける骨関節破壊、又は悪性腫瘍の骨転移の予防及び／又は治療などを目的とする健康食品として用いることができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する本発明の医薬の阻害活性を示す写真である。RANKL(−)のコントロール状態を示す。

[図2]破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する本発明の医薬の阻害活性を示す写真である。RANKL(+)のネガティブコントロール状態を示す。

[図3]破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する本発明の医薬の阻害活性を示す写真である。本発明の医薬としてエリンギ抽出物の作用を示す。

[図4]破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する本発明の医薬の阻害活性を示す写

真である。本発明の医薬として茶樹茸抽出物の作用を示す。

[図5]破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する本発明の医薬の阻害活性を示す写真である。本発明の医薬として松茸抽出物の作用を示す。

[図6]破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する本発明の医薬の阻害活性を示す写真である。本発明の医薬としてヤマブシタケ抽出物の作用を示す。

発明を実施するための最良の形態

- [0015] 本発明の医薬又は食品の有効成分となる茸加工物の調製に使用できる茸は破骨細胞の分化及び／又は増殖に対して抑制作用を有する茸であれば特に限定されないが、例えば、Agaricales目に属するHygrophoraceae科、Pleurotaceae科、Schizophyllaceae科、Amanitaceae科、Pluteaceae科、Tricholomataceae科、Agaricaceae科、Coprinaceae科、Bolbitiaceae科、Strophariaceae科、Cortinariaceae科、Crepidotaceae科、Rhodophyllaceae科、Paxillaceae科、Gomphidiaceae科、Strobilomycetaceae科、Boletaceae科、Russulaceae科、Aphyllophorales目に属するCantharellaceae科、Gomphaceae科、Clavariaceae科、Clavicornonateae科、Ramariaceae科、Stereaceae科、Hymenochaetaceae科、Sparassidaceae科、Corticaceae科、Thelephoraceae科、Meruliaceae科、Fistulinaceae科、Climacodontaceae科、Hydnaceae科、Auriscalpiaceae科、Hericiaceae科、Bondarzewiacae科、Polyporaceae科、Ganodermataceae科、Auriculariales目に属するAuriculariaceae科、Exidiaceae科、Szyzygosporaceae科、Tremellales目に属するTremellaceae科、Dacrymycetales目に属するDacrymycetaceae科、Sirobasidiaceae科、Exobasidiales目に属するExobasidiaceae科、Ustilaginales目に属するUstilaginaceae科、Yeniaceae科、Phallae目に属するPhallaceae科、Protophallaceae科、Clathraceae科、Hymenogastrales目に属するRhizopogonaceae科、Secotiaceae科、Tulostomatales目に属するTulostomalaceae科、Lycoperdaceae科、Geastraceae科、Lycoperdaceae科、Sclerodermatales目に属するAstraeaceae科、Pisolithaceae科、Sclerodermataceae科、Calostomatales目に属するCalostomataceae科、Nidulariales目に属するNidulariaceae科、Clavicipitales目に属するClavicipitaceae科、Hypocreales目に属するHypocreaceae科、Xylariales目に属するXylariaceae科、

Sphaeriales目に属するSphaeriaceae科、Diatrypaceae科、Tuberales目に属する
Tuberaceae科、Helotiales目に属するGeoglossaceae科、Leotiaceae科、
Sclerotiniaceae科、Bulgariaceae科、Perizales目に属するPezizaceae科、
Sarcosomataceae科、Morchellaceae科、Helvellaceae科等の菌を例示することができる
。

- [0016] これらのうち、Hygrophoraceae科、Pleurotaceae科、Schizophyllaceae科、
Amanitaceae科、Pluteaceae科、Tricholomataceae科、Agaricaceae科、Coprinaceae科
、Bolbitiaceae科、Strophariaceae科、Cortinariaceae科、Crepidotaceae科、
Rhodophyllaceae科、Paxillaceae科、Gomphidiaceae科、Strobilomycetaceae科、
Boletaceae科、Russulaceae科、Cantharellaceae科、Gomphaceae科、Clavariaceae科、
Clavicornaceae科、Ramariaceae科、Sparassidaceae科、Thelephoraceae科、
Fistulinaceae科、Hydnaceae科、Hericiaee科、Bondarzewiaceae科、Polyporaceae科
、Auriculariaceae科、Exidiaceae科、Syzygosporaceae科、Tremellaceae科、
Dacrymycetaceae科、Sirobasidiaceae科、Ustilaginaceae科、Yeniaceae科、
Phallaceae科、Clathraceae科、Rhizopogonaceae科、Secotiaceae科、Tulostomataceae
科、Lycoperdaceae科、Astraeaceae科、Pisolithaceae科、Sclerotermataceae科、
Clavicipitaceae科、Tuberaceae科、Geoglossaceae科、Sclerotiniaceae科、
Bulgariaceae科、Pezizaceae科、Sarcosomataceae科、Morchellaceae科、Helvellaceae
科の菌は食用菌として知られており、これらは本発明に用いる茸加工物の調製のために好ましい。

- [0017] また、Pleurotaceae科、Schizophyllaceae科、Amanitaceae科、Pluteaceae科、
Tricholomataceae科、Agaricaceae科、Coprinaceae科、Bolbitiaceae科、
Strophariaceae科、Cortinariaceae科、Paxillaceae科、Gomphidiaceae科、
Strobilomycetaceae科、Boletaceae科、Russulaceae科、Cantharellaceae科、
Clavariaceae科、Ramariaceae科、Thelephoraceae科、Hydnaceae科、Hericiaee科、
Bondarzewiaceae科、Polyporaceae科、Ganodermetaceae科、Auriculariaceae科、
Tremellaceae科、Ustilaginaceae科、Yeniaceae科、Phallaceae科、Clathraceae科、
Rhizopogonaceae科、Secotiaceae科、Tulostomataceae科、Geastraceae科、

Lycoperdaceae科、Astraeaceae科、Pisolithaceae科、Sclerodermataceae科、
Nidulariaceae科、Clavicipitaceae科、Hypocreaceae科、Xylariaccae科、
Sarcosomataceae科、Morchellaceae科の菌は薬用として知られており、これらも本発明に用いる茸加工物の調製のために好ましい。

- [0018] なお、Pleurotaceae科、Schizophyllaceae科、Amanitaceae科、Pluteaceae科、Tricholomataceae科、Agaricaceae科、Coprinaceae科、Bolbitiaceae科、Strophariaceae科、Cortinariaceae科、Rhodophyllaceae科、Paxillaceae科、Boletaceae科、Russulaceae科、Cantharellaceae科、Rameriaccae科、Stereaceae科、Sparassidaceae科、Meruliaceae科、Fistulinaceae科、Hydnaceae科、Hericiaeeae科、Bondarzewiaceae科、Polyporaceae科、Ganodermataceae科、Auriculariaceae科、Exidiaceae科、Tremellaceae科、Ustilaginaceae科、Phallaceae科、Clathraceae科、Rhizogonaceae科、Secotiaceae科、Lycoperdaceae科、Calostomataceae科、Hypocreaceae科、Sclerotiniaceae科の菌には抗瘧作用があることが知られており、これらの菌から調製した茸加工物を本発明の医薬又は食品の有効成分として用いることにより、悪性腫瘍に対する直接的な抑制効果を発揮させつつ、破骨細胞の分化及び／又は増殖を抑制することができる。
- [0019] 本発明において使用する茸として好ましいのは破骨細胞の分化及び／又は増殖に対して強い抑制作用を有する茸である。このような茸としては、例えば、Bolbitiaceae科の茶樹茸、Tricholomataceae科の松茸、Pleurotaceae科のエリンギが挙げられる。もっとも、破骨細胞の分化及び／又は増殖に対して抑制作用を有する茸はいずれも本発明に使用可能であり、本発明の範囲は上記の特定の茸を用いた場合に限定されるものではない。
- [0020] 茸の子実体、菌糸体、又は菌核などは天然品を入手することも可能であるが、栽培又はタンク培養などにより入手することも可能である。本明細書において、「茸加工物」としては、茸を加工して得られるものであればいかなるものでもよい。「加工」の用語は、天然品又は栽培品若しくは培養品などの茸に対して加熱、乾燥、粉碎、又は抽出などの何らかの加工を施すことを意味しているが、加工の種類は特に限定されず、いかなる意味においてもこの用語を限定的に解釈してはならない。例えば、茸の子

実体、菌糸体、又は菌核などを粉碎して摂取しやすい形に調製した加工物、あるいは子実体、菌糸体、又は菌核から抽出したエキスなどの加工物を用いることができる。茸又はそのエキスから破骨細胞の分化及び／又は増殖を阻害する1又は2以上の物質を単離、精製、又は濃縮した形態の加工物を用いてもよい。さらには、その物質を化学的又は生物学的に合成して茸加工物として用いることもできる。

- [0021] 抽出物は、一般的には、茸(子実体、菌糸体、又は菌核などを必要に応じて乾燥又は粉碎したもの)を有機溶媒又は熱水などで抽出することにより調製することができる。有機溶媒としては、例えば、ヘキサン、クロロホルム、酢酸エチル、又はブタノール等が挙げられ、好ましくはクロロホルムを用いることができる。茸から抽出物を調製する方法は特に限定されないが、例えば、常法により酵素的処理や物理的処理により菌体を破碎した後、熱水又は有機溶媒等を用いて抽出を行えばよい。粉碎物は、一般的には、必要に応じて乾燥させた茸を粉碎機、ホモジナイザー、又はミル等を用いて粉碎することにより調製することができる。粉碎物には、ジェットミル等を用いて数ミクロンあるいは1ミクロン以下まで粉碎させた超微粒子化したものも含まれる。
- [0022] 茸加工物には、必要に応じて糖類、脂質類、たんぱく質類、ペプチド類、アミノ酸類、脂肪酸類、有機酸類、及び塩類などから選ばれる1又は2以上の物質を添加して、破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する抑制作用を安定的に発揮させることができる。
- [0023] 本発明の医薬は、破骨細胞の分化及び／又は増殖に対して抑制作用を有している。この作用はインビトロで破骨細胞活性に対する直接作用調べることにより当業者が容易に確認することができる。本発明の医薬は、破骨細胞の分化及び／又は増殖が関与する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。上記疾患としては、例えば、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、又は悪性腫瘍などを挙げることができると、本発明の医薬は、適用疾患はこれらの疾患に限定されることはない。より具体的には、本発明の医薬は、骨粗鬆症における骨量減少の抑制、慢性関節リウマチにおける骨関節破壊、又は悪性腫瘍の骨転移の予防及び／又は治療のための医薬として好ましく用いられる。
- [0024] 本発明の医薬としては、茸加工物を単独で投与してもよいが、骨組織と親和性の強

い化合物、たんぱく質、又はペプチドなどと茸加工物とを含む医薬組成物、又はこれらの物質と茸加工物とを結合させた有効成分を含む医薬を調製して投与することもできる。複数の茸に由来する茸加工物を組み合わせて用いてもよい。医薬組成物として調製する場合には、医薬の製造に通常用いられる1種又は2種以上の製剤用添加物(例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、分散化剤、又は香料など)を用いることができ、常法により、液剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、チュアブル剤等の経口投与用の医薬組成物を調製することができる。また、抽出物などの適宜の形態の茸加工物を用いることにより、注射剤や坐剤などの非経口投与用の医薬組成物を調製してもよい。

- [0025] 本発明の医薬の投与量は特に限定されず、患者の体重、性別、及び年齢等の条件、予防又は治療の目的、対象疾患の種類などの条件に応じて適宜選択できる。通常は、乾燥させた子実体換算量として成人1日あたり1~300 g、好ましくは50~100 g、さらに好ましくは2~30 g程度である。
- [0026] 本発明により提供される食品は、破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する食品であって、茸の加工物を有効成分として含むことを特徴としている。本発明の食品の種類は特に限定されず、例えば、健康飲料、菓子類、加工食品などに適宜の量の茸加工物を配合することが可能である。本発明の食品は、骨量減少の抑制や骨関節破壊などの予防を目的とした健康食品として用いることができるが、本発明の食品の使用目的は上記に例示した目的に限定されることはない。

実施例

- [0027] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1

Pleurotaceae科のエリンギは、最近では日本国内でも栽培され、簡単に入手することができる。乾燥・粉碎したエリンギ20 gにクロロホルム100 mLを加え、室温で2時間、時々攪拌しながら抽出し、濾過して得た抽出液を減圧乾固させた。

- [0028] 例2

Bolbitiaceae科の茶樹茸は中華人民共和国で食材として使われ、輸入品を簡単に

入手することができる。乾燥・粉碎した茶樹茸20 gにクロロホルム100 mLを加え、室温で2時間、時々攪拌しながら抽出し、濾過して得た抽出液を減圧乾固させた。

[0029] 例3

Tricholomataceae科の松茸は高級茸として食材として使われ、国内品や輸入品を簡単に入手することができる。乾燥・粉碎した松茸20 gにクロロホルム100 mLを加え、室温で2時間、時々攪拌しながら抽出し、濾過して得た抽出液を減圧乾固させた。

[0030] 例4

Hericiaceae科のヤマブシタケは中華人民共和国で中華料理の食材として使われており、最近では日本国内でも栽培され、簡単に入手することができる。乾燥・粉碎したヤマブシタケ20 gにクロロホルム100 mLを加え、室温で2時間、時々攪拌しながら抽出出し、濾過して得た抽出液を減圧乾固させた。

[0031] 例5

骨髄由来の破骨前駆細胞からM-CSFとRANKLを用いて破骨細胞を誘導する系が確立されている(非特許文献6: Niida S., J. Exp. Med., 190, pp.293-298, 1999)。市販の破骨細胞培養キットを用いてもよい。本実施例では、理研ジーンバンクのラット子宮エストロジエン受容体cDNA(pUC-ER6, RDB No. 1376)を遺伝子挿入して誘導したRAW264.7細胞をG418(600 μg/mL)を入れた培地で増殖させた破骨細胞を用いた。

[0032] ER αをトランスフェクトさせたRAW264.7細胞を、100U/mLペニシリンと100 μg/mLストレプトマイシン入りのフェノールレッドフリーの10%非動化処理CD-FBSのα-MEM培地に懸濁し、48ウェルの培養プレートに20000個/ウェルになるように接種し100ng/mL RANKLの存在下において37°C、5%炭酸ガス中において培養した。同時にDMSOに溶解させた茸抽出物(100mg/mL)をそれぞれ培養液に0.1%添加し培養した。ヤマブシタケ抽出物は1%添加し培養した。4日後に培地を交換し、さらに7日間培養後、培地を吸引除去し、PBSで2回洗浄後、細胞を固定し、シグマ社製の酒石酸抵抗性フォスマターゼ染色キットを用いて染色した。その結果、少なくとも、エリンギ、茶樹茸、松茸のクロロホルム抽出部に破骨細胞の分化・増殖に対する高い阻害活性を確認した。松茸には細胞死誘導が観察された。ヤマブシタケのクロロホルム抽出

部にも弱いながら破骨細胞の分化及び増殖に対する抑制活性が認められた。

産業上の利用可能性

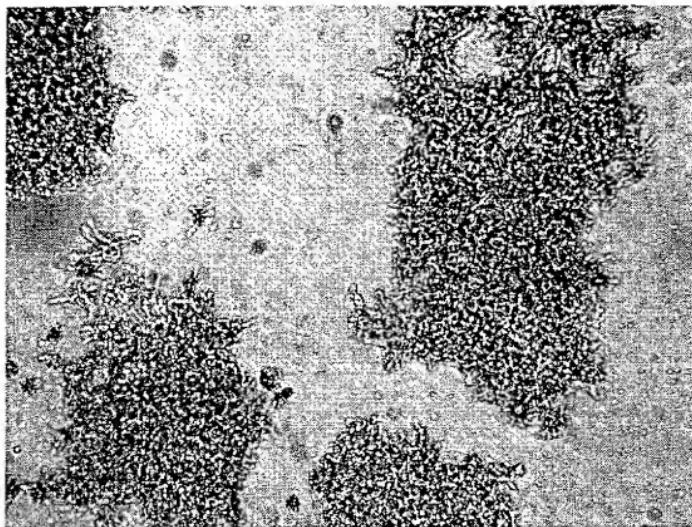
[0033] 本発明の医薬は、破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有しており、破骨細胞の分化及び／又は増殖が関与する疾患(例えば、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、又は悪性腫瘍など)の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。また、本発明の食品は、骨量減少の抑制などを目的とする健康食品として用いることができる。

請求の範囲

- [1] 破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する医薬であって、茸の加工物を有効成分として含む医薬。
- [2] 破骨細胞の分化及び／又は増殖が関与する疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、茸の加工物を有効成分として含む医薬。
- [3] 茸が茶樹茸、松茸、及び平茸からなる群から選ばれる請求の範囲第1項又は第2項に記載の医薬。
- [4] 茸の加工物が茸抽出物又は茸粉碎物である請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の医薬。
- [5] 破骨細胞の分化及び／又は増殖が関与する疾患が、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、及び悪性腫瘍からなる群から選ばれる疾患である請求の範囲第2項ないし第4項のいずれか1項に記載の医薬。
- [6] 骨粗鬆症における骨量減少の抑制、慢性関節リウマチにおける骨関節破壊、又は悪性腫瘍の骨転移の予防及び／又は治療のために用いる請求の範囲第1項ないし第5項のいずれか1項に記載の医薬。
- [7] 破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する食品であって、茸の加工物を有効成分として含む食品。
- [8] 茸が茶樹茸、松茸、及び平茸からなる群から選ばれる請求の範囲第7項に記載の食品。
- [9] 茸の加工物が茸抽出物又は茸粉碎物である請求の範囲第7項又は第8項に記載の食品。
- [10] 飲食品の形態の請求の範囲第7項ないし第9項のいずれか1項に記載の食品。
- [11] 茸の加工物を含有する破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する食品であって、破骨細胞の分化及び／又は増殖の阻害のために用いられるものである旨の表示を付した食品。
- [12] 茸の加工物を含有する破骨細胞の分化及び／又は増殖に対する阻害作用を有する食品であって、骨粗鬆症を予防するために用いられるものである旨の表示を付した食品。

- [13] 飲食品の形態の請求の範囲第11項又は12項に記載の食品。
- [14] 茅が茶樹茅、松茸、及び平茸からなる群から選ばれる請求の範囲第11項ないし第13項のいずれか1項に記載の食品。
- [15] 茅の加工物が茅抽出物又は茅粉碎物である請求の範囲第11項ないし第14項のいずれか1項に記載の食品。

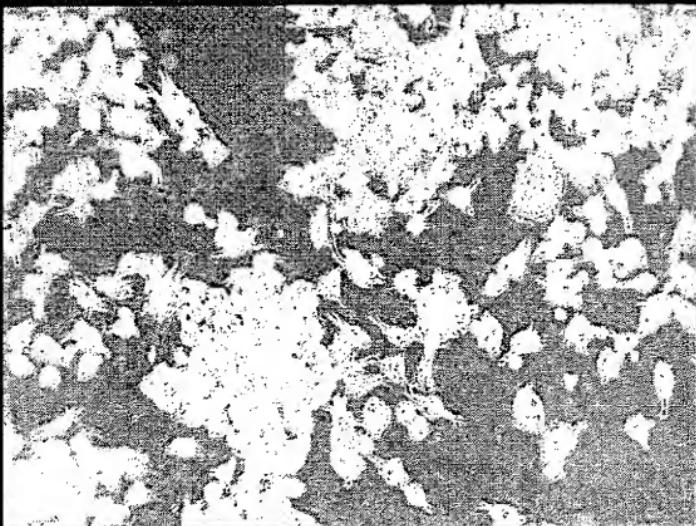
[図1]



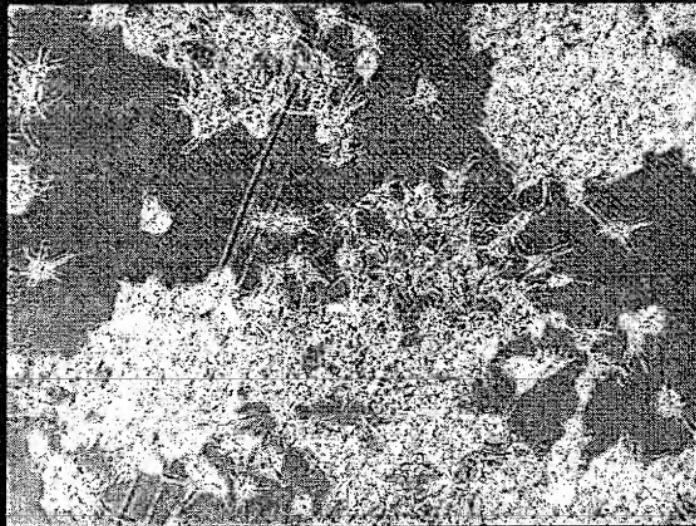
[図2]



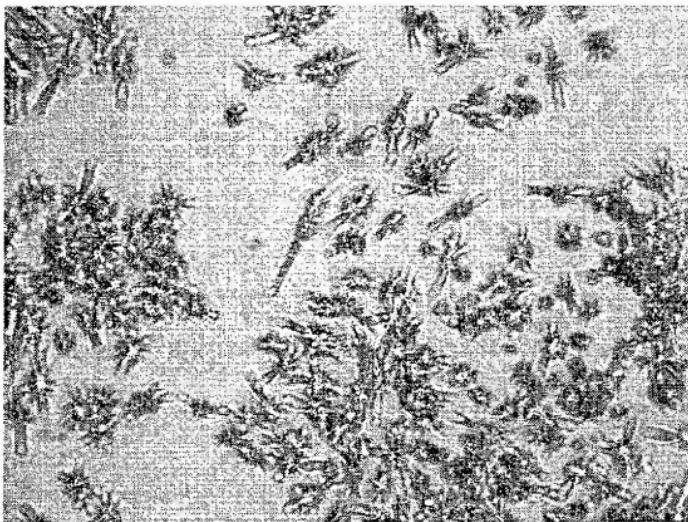
[図3]



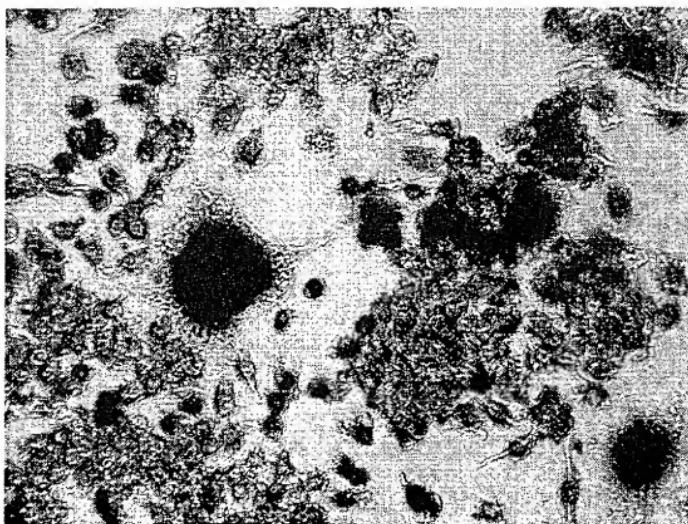
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/004512A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K35/84, A23L1/30, A61P19/02, 19/08, 19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K35/84, A23L1/30, A61P19/02, 19/08, 19/10Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1956 Jitsuyo Shinan Tokuso Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Tokoku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS/MEDLINE/WPI/DES (STN), Capplus (STN), EMBASE (STN), JMEDPlus (JOIS), JSTplus (JCIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, X | WO 2004/26239 A2 (Momentum Pharmaceuticals), 01 April, 2004 (01.04.04), Fig. 3 & WO 2004/26239 A3 & US 2004/58889 A1 & AU 2003272472 A1 | 1-15 |
| P, X | JP 2004-277414 A (Chisso Corp.), 07 October, 2004 (07.10.04), (Family: none) | 1-15 |
| X | Keishi HATA et al., Stimulative effects of (22E, 24R)-ergosta-7,22-diene-3b, 5a, 6b-triol from fruiting bodies of Tricholoma auratum, on a mouse osteoblastic cell line, MC3T3-E1, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2002, Vo.25, No.8, pages 1040 to 1044, abstract, table 1 | 1-15 |

| | | | |
|-------------------------------------|--|--------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Further documents are listed in the continuation of Box C | <input type="checkbox"/> | See patent family annex. |
| * -X | Special categories of cited documents: | | |
| -A | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | -T | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| -E | other application or patent but published on or after the international filing date | -X | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| -I | document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | -Y | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| -O | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | -& | document member of the same patent family |
| -P | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

| | |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search 13 June, 2005 (13.06.05) | Date of mailing of the international search report 28 June, 2005 (28.06.05) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Fax/Email No. | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004512

C (Continuation): DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | Keiji HATA et al., "Shokuyo Kincho ni Fukumareru Koso Shosha Yobc Inshi "Kintake" kara Midasareta Steroid Kagobutsu no Seiri Kassei", Kagaku to Seibutsu, 2003, Vol.41, No.12, pages 776 to 777 | 1-15 |
| X | JP 2002-308777 A (Fuji Baio Kabushiki Kaisha), 23 October, 2002 (23.10.02), Claim 2; Par. No. [0003] (Family: none) | 1-15 |